

solutions with concentration range of 1,5–10 µg/ml does not exceed 1,70 %, and the determination accuracy was in the range of 97,1–122,7 %.

Keywords: silver nanoparticles, spectrophotometry, validation, specificity, linearity, precision, accuracy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разработка вольтамперометрического определения железа и серебра для оценки степени деградации наночастиц на их основе / Г. Б. Слепченко [и др.] // Известия Томского политехнического университета. – 2011. – № 3. – С. 46–49.

2. Электрохимический метод определения концентрации наночастиц серебра и золота в живых клетках / Ю. А. Сунцова [и др.] // Ученые записки Казанского университета. – 2012. – Том 153, кн. 3. – С. 105–115.

3. Юсупов, Р. А. Методика выполнения измерений концентрации серебра в технологических водах предприятия / Р. А. Юсупов, С. А. Бахтеев, И. Р. Гатиятуллин // Вестник Казанского технологического университета. – 2011. – № 19. – С. 306–308.

4. Шумар, С. В. Потенциометриче-

ское определение серебра с использованием математической модели процесса / С. В. Шумар // Известия Томского политехнического университета. – 2012. – № 3. – С. 116–119.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно; Типография «Победа», 2009. – 728 с.

6. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний: ТКП 432-2012 (02041). – Введ. 29.12.2012. – Минск : Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 21 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: +8 0212 60 14 08,
Ржеусский С.Э.

Поступила 18.12.2018 г.

Е. А. Дикусар¹, С. К. Петкевич¹, С. Г. Стёпин², В. И. Поткин¹

8,16-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-ДЕКАГИДРО-3,3,11,11-ТЕТРАМЕТИЛАКРИДИНО[4,3-с]АКРИДИН-1,9-ДИОНА. СООБЩЕНИЕ 1

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Проблема истощения ресурса эффективных антимикробных лекарственных средств является одной из самых острых в современной медицине. Среди замещенных производных бензоакридинов обнаружены вещества, обладающие анальгетическим, антиаллергическим, антиферментным и антимикробным действием. Поэтому разработка простых и универсальных методов синтеза сложных молекул бензоакридинового ряда является актуальной задачей для современной синтетической органической химии.

В данной статье представлены результаты исследований по разработке методики одностадийного синтеза 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона, полученных каскадной трехкомпонентной циклизацией 1,5-диаминонафталина, замещенных бензальдегидов ванилинового ряда и димедона. Циклизацию проводили кипячением исходных компонентов, взятых в стехиометрических соотношениях 1 : 2 : 2, в бутаноле в течение 3-5 ч. Выход целевых соединений составлял 45–55%. Конфигурации

синтезированных соединений подтверждены квантово-химическими расчетами по методу теории функционала плотности. Установлено, что они являются термодинамически устойчивыми соединениями симметричного строения. Синтезированные соединения подготовлены для биотестирования на фунгицидную и антимикробную активность.

Ключевые слова: 8,16-дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона, бензальдегиды, димедон, простые эфиры, лекарственные средства, фунгицидная активность, квантово-химические расчеты.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно выводам специалистов Всемирной организации здравоохранения, патогенные грибы постепенно приобретают устойчивость к известным антимикотикам. При этом механизмы формирования устойчивости изучены на сегодняшний день только фрагментарно. Грибковые инфекции также приобретают невосприимчивость к фармакопейным противогрибковым лекарственным средствам в результате их слишком частого применения в медицине и сельском хозяйстве.

Проблема возникновения устойчивости к антибиотикам и фунгицидам, истощения ресурса эффективных антимикробных веществ является одной из самых острых в современной медицине. В частности, этому способствует регулярное и часто бесконтрольное использование препаратов для лечения кандидозного стоматита (вызванного дрожжеподобным грибом рода *Candida*), эпидермофитии стоп (возбудители – интердигитальный трихофитон, трихофитон красный, эпидермофитон паховый или дерматофитии, онихомикоз и др.). Применяемые лекарственные средства уничтожают лишь слабые культуры грибов, а сильные выживают и эволюционируют, приобретая неуязвимость. В связи с этим является актуальной разработка средств, способных противостоять этой угрозе. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, грибковые инфекции уносят больше жизней, чем рак молочной железы или малярия. Потери от них сравнимы со статистикой смертности от туберкулеза или СПИДа [1–7].

Некоторые производные бензоакридинов, за счет наличия большого числа сопряженных π -связей, проявляют нелинейно-оптические свойства и находят применение в качестве люминофоров, широко востребованных в криминалистике, судебной химии, производстве пластмасс и микроэлектронике. А среди родственных

им по строению замещенных производных были найдены вещества анальгетического и антиаллергического действия, эффективные бактерициды и фунгициды, стимуляторы дыхания и антиферментные лекарственные средства [8, 9]. Поэтому разработка простых и универсальных методов синтеза сложных биомолекул бензоакридинового ряда является актуальной задачей для современной синтетической органической химии. Особый интерес вызывают те подходы, которые позволяют при наименьшем числе стадий (предпочтительно – вообще всего в одну) получать с препаративными выходами максимально функционализированные многоядерные гетероциклические системы [10].

Целью данной работы является получение новых производных 8,16-дизамещенных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона каскадной трехкомпонентной конденсацией 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда и димедоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа и при помощи инфракрасных спектров (ИК), спектров ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектров.

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS50 в таблетках калия бромида.

Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм); фаза – 5 % метилфенилсиликон; температура испарителя +250 °C.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 (Германия). Химические сдвиги отсчитывали от остаточных сигналов дейтерирован-

ного растворителя диметилсульфоксида (DMSO)- d_6 (δ_H 2,50 м.д., δ_C 40,1 м.д.). Рабочая частота при записи спектров ПМР 500 МГц, при записи спектров ^{13}C 125 МГц.

Квантово-химические расчеты электронной структуры и строения акридонов осуществляли по методу теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) с применением уровня теории трехпараметрического функционала (B3LYP1/MIDI). Расчеты проводили на компьютере с производительностью 423,6 млрд. операций в секунду с использованием программного пакета GAMESS [11] и базисного набора MIDI [12] до полной оптимизации всех геометрических параметров с достижением минимумов полных электронных энергий.

Методика синтеза 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона 1-37. Смесь 1 ммоль 1,5-диаминонафталина, 2 ммоль соответствующего альдегида и 2 ммоль димедона растворяли в 30 мл абсолютного бутанола и кипятили в течение 3–5 ч. Горячий раствор охлаждали и оставляли на 10–15 ч при температуре 0–5 °C для кристаллизации продуктов реакции. Образовавшиеся соединения отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшим количеством (5–10 мл) холодного бутанола и сушили на воздухе при температуре 50 °C в течение 24 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конденсацию 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда проводили кипячением смеси в среде абсолютного бутанола в течение 3 ч. Соотношение 1,5-диаминонафталина, замещенного бензальдегида и димедона выбрано в соответствии со стехиометрией конденсации и составляло 1 : 2 : 2. Применение бутанола в качестве растворителя для данной реакции обусловлено его достаточно высокой температурой кипения и низкой растворимостью в нем целевых продуктов, что позволяет выделить целевые продукты охлаждением реакционной смеси без дальнейшей перекристаллизации. Реакцию проводили до полного растворения всех исходных компонентов в кипящем бутаноле. Оптимальное время реак-

ции составляло 3–5 ч. В качестве исходных соединений были выбраны простые эфиры альдегидофенолов ванилинового ряда и их аналогов – 4-гидроксibenзальдегида, ортованилина, изованилина, ванилина, ванилаля и др. [13–15]. 1,5-Диаминонафталин в качестве компонента для химической модификации замещенных бензальдегидов выбран по причине его доступности, низкой стоимости и проявляемой биологической активности его производных. Производные 1,5-диаминонафталина являются перспективными модельными соединениями для их теоретического, квантово-химического и физико-химического исследования, в том числе и для их медицинского применения (трейлерная доставка лекарственных средств в клетки-мишени [16]).

Дизамещенные тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионы **1-37** были получены с выходами 45–55 %. Несмотря на то, что выход целевых соединений не превышает 50 %, одностадийный процесс имеет целый ряд преимуществ перед многостадийными процессами, которые идут с более высокими выходами. Даже без учета энергозатрат, расхода растворителей и реагентов суммарный выход целевых продуктов при выходе в каждой стадии 70–80 %, составит 35–50 %.

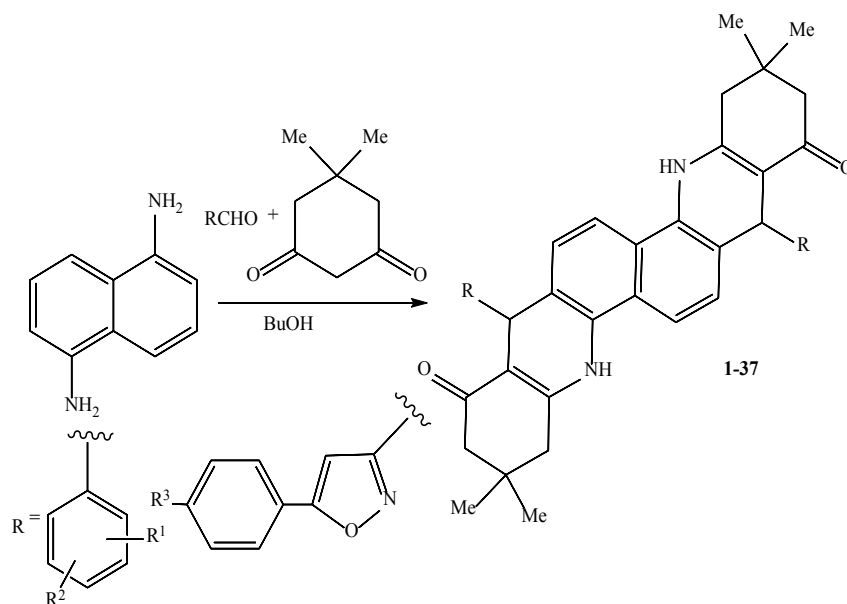
Схемы синтеза соединений **1-37** приведены на рисунке 1.

Синтезированные соединения **1-37** являются перспективными для создания на их основе новых лекарственных средств, обладающих антибактериальной, противовирусной и фунгицидной активностью (в виде комплексов с такими металлами, как Zn, Cu, Ag, Pd, La и др.).

Для подтверждения данных о конфигурации дизамещенных тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионов **1-37** нами проведены квантово-химические расчеты (на примере соединений **4, 5, 8, 10, 12, 19**). Полные энергии систем (E , а.е.), вычисленные методом DFT, и дипольные моменты (D , Дб) приведены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, полученные соединения термодинамически устойчивы. Небольшие величины дипольных моментов свидетельствуют об их симметричном строении. Квантово-химическая модель соединения **19** приведена на рисунке 2.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных



$R^1 = H, R^2 = 2\text{-HO } 1, 2\text{-EtO } 2, 2\text{-BuO } 3, 4\text{-HO } 4, 4\text{-BuO } 5, 4\text{-Me}(\text{CH}_2)_{14}\text{O } 6, 4\text{-PhCH}_2\text{O } 7, 4\text{-Me}_2\text{N } 8, 4\text{-Et}_2\text{N } 9, 4\text{-HO}_2\text{C } 10, 4\text{-MeO}_2\text{C } 11;$

$R = \text{trans-PhCH=CH } 12; R^1 = 2\text{-HO}, R^2 = 3\text{-MeO } 13; R^1 = 4\text{-MeO}, R^2 = 3\text{-HO } 14, 3\text{-MeO } 15, 3\text{-EtO } 16, 3\text{-BuO } 17, 3\text{-PhCH}_2\text{O } 18; R^1 = 3\text{-MeO}, R^2 = 4\text{-EtO } 19, 4\text{-Me}_2\text{CHO } 20, 4\text{-BuO } 21, 4\text{-Me}_2\text{CHCH}_2\text{O } 22, 4\text{-Me}(\text{CH}_2)_5\text{O } 23, 4\text{-Me}(\text{CH}_2)_7\text{O } 24, 4\text{-Me}(\text{CH}_2)_{14}\text{O } 25, 4\text{-PhCH}_2\text{O } 26;$

$R^1 = 3\text{-EtO}, R^2 = 4\text{-EtO } 27, 4\text{-Me}_2\text{CHO } 28, 4\text{-BuO } 29, 4\text{-Me}(\text{CH}_2)_5\text{O } 30, 4\text{-Me}(\text{CH}_2)_{14}\text{O } 31, 4\text{-PhCH}_2\text{O } 32;$

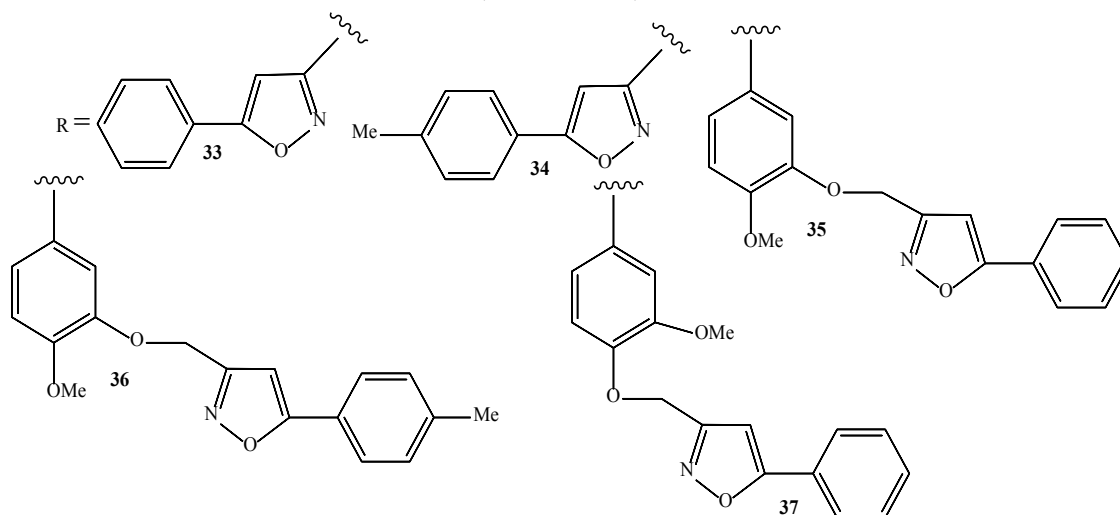


Рисунок 1. – Схема получения 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона **1-37**

Таблица 1. – Полные энергии систем и дипольные моменты дизамещенных тетраметиалакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионов **4, 5, 8, 10, 12, 19**

№	Полная энергия системы, E , а.е.	Дипольный момент, D , Дб
4	-1946,1189758941	0,42
5	-2258,7909454643	0,53
8	-2062,9469572974	0,23
10	-2171,5055859751	2,48
12	-1950,4815491394	0,36
19	-2330,1383953906	3,04

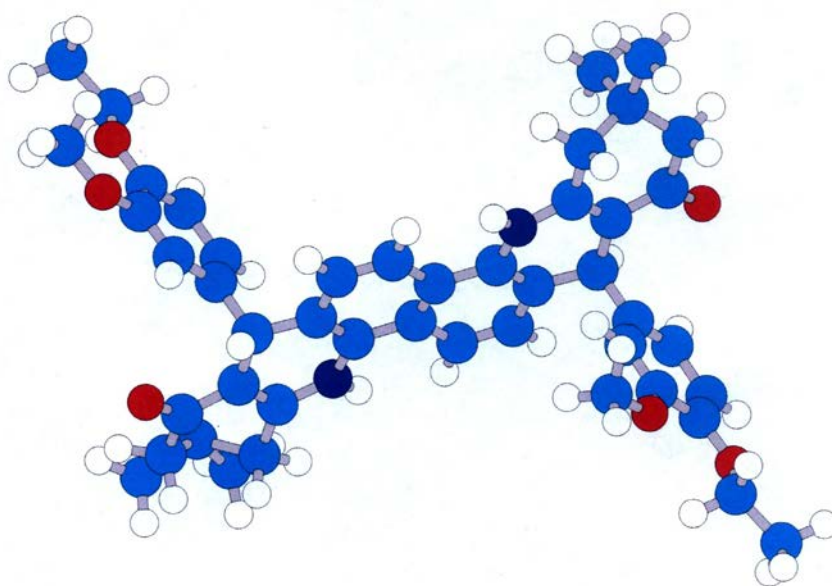


Рисунок 2. – Квантово-химическая модель соединения 19

ИК, масс-спектров, элементного анализа и ЯМР-спектров (для соединений **23** и **34**).

Значения масс молекулярных ионов (M^+) для соединений **1-37** соответствуют рассчитанным по молекулярным формулам значениям молекулярных масс (M) соединений **1-37**.

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены ниже.

8,16-Бис(2-гидроксифенил)-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 1. Выход 45 %, т.пл. 203–204 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3373, 3249, 3060, 2956, 2930, 2890, 2869, 1614, 1586, 1514, 1485, 1433, 1410, 1384, 1370, 1341, 1279, 1257, 1227, 1150, 1120, 780, 753. Найдено, %: С 79,03; Н 6,34; N 4,33. $[M]^+$ 610. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 78,66; Н 6,27; N 4,59. M 610,75.

8,16-Бис(2-этоксифенил)-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 2. Выход 47 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3298, 3241, 3114, 3068, 3024, 2953, 2927, 2868, 1592, 1517, 1492, 1451, 1417, 1383, 1335, 1290, 1256, 1168, 1152, 1123, 1073, 1047, 1027, 925, 890, 809, 749. Найдено, %: С 79,57; Н 7,12; N 3,86. $[M]^+$ 666. $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 79,25; Н 6,95; N 4,20. M 666,35.

8,16-Бис(2-бутоксифенил)-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 3. Выход 50 %, т.пл. >320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3356, 3060, 3020, 2954, 2927, 2868, 1598, 1522, 1490, 1421, 1390, 1382, 1336, 1313, 1259, 1172, 1152, 1111, 1068, 1028, 973, 806, 743. Найдено, %: С 79,96; Н 7,58; N 3,41. $[M]^+$ 722. $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 79,74; Н 7,53; N 3,87. M 722,97.

8,16-Бис(4-гидроксифенил)-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 4. Выход 55 %, т.пл. 296–297 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3287, 3241, 3104, 3019, 2956, 2926, 2868, 1592, 1518, 1492, 1410, 1386, 1335, 1256, 1167, 1149, 1124, 1026, 804. Найдено, %: С 79,00; Н 6,32; N 4,26. $[M]^+$ 610. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 78,66; Н 6,27; N 4,59. M 610,75.

8,16-Бис(4-бутоксифенил)-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 5. Выход 54 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3316, 3096, 3065, 3024, 2956, 2932, 2867, 1600, 1590, 1520, 1490, 1417, 1382, 1336, 1299, 1253, 1230, 1170, 1149, 1121, 1069, 1026, 1011, 974, 887, 838, 810, 794, 776. Найдено, %: С 80,04; Н 7,59; N 3,55. $[M]^+$ 722. $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 79,74; Н 7,53; N 3,87. M 722,97.

8,16-Бис(4-пентадецилоксифенил)-

3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 6. Выход 55 %, т.пл. 253–255 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311, 3265, 3242, 3192, 3120, 3020, 2955, 2923, 2852, 1592, 1523, 1507, 1494, 1468, 1419, 1391, 1382, 1365, 1337, 1299, 1256, 1233, 1170, 1152, 1124, 1027, 1011, 845, 805, 755. Найдено, %: С 81,84; Н 9,75; N 2,51. $[M]^+$ 1030. $C_{70}H_{98}N_2O_4$. Вычислено, %: С 81,50; Н 9,58; N 2,72. M 1031,56.

8,16-Бис(4-бензилоксифенил)-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 7. Выход 54 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3281, 3238, 3115, 3094, 3060, 3027, 2996, 2952, 2927, 2891, 2867, 1591, 1521, 1504, 1495, 1454, 1417, 1391, 1381, 1360, 1336, 1258, 1214, 1169, 1151, 1122, 1028, 1013, 820, 750, 734. Найдено, %: С 82,25; Н 6,46; N 3,28. $[M]^+$ 790. $C_{54}H_{50}N_2O_4$. Вычислено, %: С 82,00; Н 6,37; N 3,54. M 791,00.

8,16-Бис[4-(диметиламино)фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 8. Выход 53 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3302, 3244, 3020, 3090, 3070, 3030, 2950, 2926, 2884, 2866, 2805, 1610, 1589, 1521, 1493, 1417, 1392, 1382, 1357, 1335, 1260, 1205, 1160, 1152, 1126, 1064, 1027, 807, 795, 756. Найдено, %: С 79,81; Н 7,30; N 8,27. $[M]^+$ 664. $C_{44}H_{48}N_2O_2$. Вычислено, %: С 79,48; Н 7,28; N 8,43. M 664,89.

8,16-Бис[4-(диэтиламино)фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 9. Выход 54 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3299, 3243, 3118, 3092, 3070, 3030, 3010, 2963, 2926, 2885, 2867, 1593, 1517, 1488, 1411, 1392, 1381, 1359, 1333, 1260, 1196, 1160, 1153, 1125, 1110, 890, 810, 799, 750. Найдено, %: С 80,12; Н 7,99; N 7,48. $[M]^+$ 720. $C_{48}H_{56}N_2O_2$. Вычислено, %: С 79,96; Н 7,83; N 7,77. M 721,00.

4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)дипбензойная кислота 10. Выход 54 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3319, 3290, 3234, 3181, 3100, 3073, 3030, 3015, 2956, 2928, 2871, 2665, 2595, 2550, 1717, 1686, 1606, 1577, 1516, 1490, 1418, 1383, 1316, 1292, 1255, 1172, 1153, 1124, 1080, 1030, 1017, 888, 860, 805, 775. Найдено, %: С 75,89; Н 5,81; N 3,93. $[M]^+$ 666.

$C_{42}H_{38}N_2O_6$. Вычислено, %: С 75,66; Н 5,74; N 4,20. M 666,77.

Диметил-4,4'-(3,3,11,11-тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)дипбензоат 11. Выход 55 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3301, 3246, 3190, 3121, 3080, 3030, 2990, 2951, 2869, 1723, 1610, 1592, 1521, 1495, 1440, 1418, 1383, 1335, 1308, 1276, 1260, 1191, 1172, 1152, 1108, 1100, 1030, 1018, 890, 870, 795, 780, 760. Найдено, %: С 76,35; Н 6,08; N 3,80. $[M]^+$ 694. $C_{44}H_{42}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,06; Н 6,09; N 4,03. M 694,83.

3,3,11,11-Тетраметил-8,16-ди[(Е)-стирил]-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 12. Выход 50 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3297, 3235, 3112, 3090, 3060, 3025, 2947, 2920, 2890, 2862, 1593, 1520, 1494, 1448, 1417, 1391, 1382, 1358, 1335, 1258, 1169, 1150, 1126, 1071, 1028, 960, 890, 805, 753. Найдено, %: С 84,06; Н 6,80; N 4,07. $[M]^+$ 630. $C_{44}H_{42}N_2O_2$. Вычислено, %: С 83,78; Н 6,71; N 4,44. M 630,83.

8,16-Бис[2-гидрокси-3-метокси-фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 13. Выход 54 %, т.пл. 290–292 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3345, 3090, 3060, 3020, 2989, 2956, 2936, 2867, 2835, 1610, 1581, 1515, 1493, 1468, 1415, 1385, 1338, 1302, 1245, 1216, 1171, 1148, 1122, 1064, 1029, 760, 730. Найдено, %: С 75,56; Н 6,38; N 3,93. $[M]^+$ 670. $C_{42}H_{42}N_2O_6$. Вычислено, %: С 75,20; Н 6,31; N 4,18. M 670,81.

8,16-Бис[3-гидрокси-4-метокси-фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 14. Выход 54 %, т.пл. 320–322 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3556, 3299, 3241, 3099, 3080, 3020, 2954, 2931, 2800, 2860, 2830, 1590, 1522, 1506, 1493, 1444, 1417, 1393, 1380, 1342, 1257, 1220, 1170, 1150, 1128, 1114, 1027, 888, 805, 798, 759. Найдено, %: С 75,58; Н 6,35; N 3,99. $[M]^+$ 670. $C_{42}H_{42}N_2O_6$. Вычислено, %: С 75,20; Н 6,31; N 4,18. M 670,81.

8,16-Бис[3,4-диметоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 15. Выход 52 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3331, 3080, 3060, 3006, 2952, 2929, 2867, 2835, 1600, 1521,

1488, 1464, 1417, 1392, 1382, 1335, 1260, 1228, 1139, 1123, 1034, 890, 865, 801, 749. Найдено, %: С 75,91; Н 6,75; N 3,74. $[M]^+$ 698. $C_{44}H_{46}N_2O_6$. Вычислено, %: С 75,62; Н 6,63; N 4,01. M 698,86.

8,16-Бис[4-метокси-3-этоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 16. Выход 52 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3356, 3060, 2954, 2929, 2869, 2838, 1600, 1522, 1489, 1418, 1392, 1381, 1360, 1335, 1261, 1228, 1172, 1140, 1038, 890, 810, 798, 757. Найдено, %: С 76,34; Н 7,02; N 3,43. $[M]^+$ 726. $C_{50}H_{50}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,01; Н 6,93; N 3,85. M 726,91.

8,16-Бис[3-бутоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 17. Выход 50 %, т.пл. 308-310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3313, 2955, 2930, 2867, 2837, 1620, 1597, 1522, 1510, 1488, 1444, 1417, 1391, 1381, 1360, 1334, 1259, 1226, 1137, 1119, 1025, 1013, 890, 799, 760, 743. Найдено, %: С 76,99; Н 7,54; N 3,40. $[M]^+$ 782. $C_{50}H_{58}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,70; Н 7,47; N 3,58. M 783,02.

8,16-Бис[3-бензилокси-4-метоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 18. Выход 55 %, т.пл. 310-312 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 3245, 3111, 3090, 3060, 3020, 2952, 2928, 2890, 2865, 2830, 1594, 1522, 1493, 1444, 1417, 1391, 1382, 1335, 1260, 1224, 1360, 1337, 1028, 890, 810, 800, 765, 745, 728. Найдено, %: С 79,32; Н 6,51; N 3,00. $[M]^+$ 850. $C_{56}H_{54}N_2O_6$. Вычислено, %: С 79,03; Н 6,40; N 3,29. M 851,06.

8,16-Бис[3-метокси-4-этоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 19. Выход 52 %, т.пл. 282-284 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 3112, 3035, 3010, 2995, 2953, 2929, 2868, 1591, 1514, 1490, 1417, 1390, 1379, 1335, 1259, 1225, 1136, 1070, 1027, 927, 889, 860, 810, 788, 752. Найдено, %: С 76,33; Н 7,04; N 3,48. $[M]^+$ 726. $C_{46}H_{50}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,01; Н 6,93; N 3,85. M 726,91.

8,16-Бис[4-изопропокси-3-метоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 20. Выход 50 %, т.пл. 304-306 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310, 3246, 3020, 3095, 3045, 3020, 2957, 2930, 2897,

2868, 2840, 1592, 1518, 1494, 1480, 1417, 1390, 1382, 1335, 1259, 1220, 1154, 1120, 1101, 1028, 929, 889, 860, 805, 759, 745. Найдено, %: С 76,57; Н 7,22; N 3,40. $[M]^+$ 754. $C_{48}H_{54}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,36; Н 7,21; N 3,71. M 754,97.

8,16-Бис[4-бутоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 21. Выход 49 %, т.пл. 272-274 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312, 3245, 3112, 3095, 3015, 2995, 2955, 2931, 2868, 1594, 1518, 1491, 1417, 1381, 1335, 1258, 1170, 1151, 1138, 1123, 1069, 1027, 974, 890, 860, 805, 746. Найдено, %: С 76,95; Н 7,56; N 3,41. $[M]^+$ 782. $C_{50}H_{58}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,70; Н 7,47; N 3,58. M 783,02.

8,16-Бис[4-изобутоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 22. Выход 48 %, т.пл. 308-310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3328, 3245, 3120, 3090, 3060, 3020, 2957, 2929, 2869, 1595, 1518, 1491, 1469, 1414, 1392, 1381, 1335, 1258, 1209, 1171, 1151, 1123, 1071, 1027, 1002, 978, 890, 865, 803, 760, 745. Найдено, %: С 76,91; Н 7,55; N 3,39. $[M]^+$ 782. $C_{50}H_{58}N_2O_6$. Вычислено, %: С 76,70; Н 7,47; N 3,58. M 783,02.

8,16-Бис[4-гексилокси-3-метоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 23. Выход 50 %, т.пл. 305-306 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321, 3245, 3115, 3090, 3020, 2995, 2950, 2929, 2867, 1593, 1518, 1491, 1467, 1391, 1381, 1363, 1334, 1259, 1222, 1170, 1152, 1130, 1120, 1110, 1026, 888, 860, 810, 795, 760, 747. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 0,79–0,87 м (6H, 2Me(CH $_2$) $_5$ O), 1,01 с (6H, 2Me), 1,05 с + 1,07 с (6H, 2Me), 1,21–1,29 м (8H, 2Me(CH $_2$) $_2$ CH $_2$ (CH $_2$) $_2$ O), 1,29–1,37 м (4H, 2Me(CH $_2$) $_2$ CH $_2$ (CH $_2$) $_2$ O), 1,53–1,68 м (4H, 2Me(CH $_2$) $_3$ CH $_2$ CH $_2$ O), 1,99–2,00 м (2H, CH $_2$), 2,18–2,29 м (2H, CH $_2$), 2,53–2,76 м (4H, 2CH $_2$ C=O), 3,65 с (6H, 2OMe), 3,77–3,81 м (4H, 2Me(CH $_2$) $_4$ CH $_2$ O), 5,11 с + 5,12 с (2H, 2CH), 6,61 д (2H $_{аром.}$, J 8,3 Гц), 6,71 т (2H $_{аром.}$, J 8,6 Гц), 6,89 уш.с (2H $_{аром.}$), 7,36 дд (2H $_{аром.}$, J 8,8, 2,4 Гц), 7,99 д (2H $_{аром.}$, J 8,8 Гц), 9,09 с + 9,10 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 14,41 (2Me(CH $_2$) $_5$ O), 22,58 (2MeCH $_2$ (CH $_2$) $_4$ O), 25,71 (2Me(CH $_2$) $_2$ CH $_2$ (CH $_2$) $_2$ O), 27,14 (Me), 27,24 (Me), 29,32 (2Me(CH $_2$) $_3$ CH $_2$ CH $_2$ O), 29,86 (Me), 30,01 (Me), 31,48 (2MeCH $_2$ CH $_2$ (CH $_2$) $_3$ O),

39,97 (CH), 40,08 (CH), 40,89 (2CH₂), 50,85 (2CH₂C=O), 56,07 (OMe), 56,12 (OMe), 68,78 (2Me(CH₂)₄CH₂O), 112,12 (1CH_{аром.}), 12,22 (1CH_{аром.}), 113,67 (2CH_{аром.}), 116,46 (2CH_{аром.}), 119,54 (2CH_{аром.}), 128,04 (1CH_{аром.}), 128,08 (1CH_{аром.}), 32,63 (2C_{четв.}), 107,97 (1C_{четв.}), 108,04 (1C_{четв.}), 121,63 (1C_{четв.}), 121,72 (1C_{четв.}), 121,88 (2C_{четв.}), 131,48 (1C_{четв.}), 131,52 (1C_{четв.}), 141,85 (1C_{четв.}), 141,89 (1C_{четв.}), 147,00 (2C_{четв.}), 149,22 (2C_{четв.}), 152,32 (2C_{четв.}), 194,12 (2C=O). Найдено, %: C 77,57; H 8,12; N 3,05. [M]⁺ 838. C₅₄H₆₆N₂O₆. Вычислено, %: C 77,29; H 7,93; N 3,34. M 839,13.

8,16-Бис[3-метокси-4-октилокси-фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 24. Выход 49 %, т.пл. 228-230 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3299, 3244, 3115, 3095, 3055, 3020, 2995, 2951, 2926, 2855, 1592, 1521, 1492, 1464, 1417, 1381, 1335, 1259, 1225, 1152, 1138, 1120, 1027, 890, 860, 805, 748. Найдено, %: C 77,98; H 8,40; N 2,83. [M]⁺ 894. C₅₈H₇₄N₂O₆. Вычислено, %: C 77,82; H 8,33; N 3,13. M 895,24.

8,16-Бис[3-метокси-4-пентадецилокси-фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 25. Выход 48 %, т.пл. 140-142 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3301, 3245, 3115, 3096, 3045, 3020, 2995, 2923, 2852, 1592, 1522, 1492, 1463, 1417, 1385, 1381, 1335, 1258, 1225, 1151, 1138, 1123, 1036, 1026, 888, 879, 857, 805, 760, 746. Найдено, %: C 79,63; H 9,50; N 2,28. [M]⁺ 1090. C₇₂H₁₀₂N₂O₆. Вычислено, %: C 79,22; H 9,42; N 2,57. M 1091,62.

8,16-Бис[4-бензилокси-3-метокси-фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 26. Выход 55 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3341, 3110, 3090, 3061, 3027, 2958, 2929, 2867, 1592, 1517, 1484, 1454, 1415, 1392, 1380, 1356, 1335, 1258, 1221, 1171, 1151, 1137, 1125, 1027, 1017, 890, 855, 790, 745. Найдено, %: C 79,40; H 6,54; N 3,03. [M]⁺ 850. C₅₆H₅₄N₂O₆. Вычислено, %: C 79,03; H 6,40; N 3,29. M 851,06.

8,16-Бис[3,4-диэтоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 27. Выход 52 %, т.пл. 299-301 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3328, 3250, 3120, 3070,

3060, 3035, 3010, 2985, 2957, 2929, 2900, 2869, 1593, 1517, 1492, 1419, 1382, 1335, 1258, 1223, 1138, 1113, 1089, 1044, 1027, 889, 860, 810, 760, 747. Найдено, %: C 76,60; H 7,25; N 3,43. [M]⁺ 754. C₄₈H₅₄N₂O₆. Вычислено, %: C 76,36; H 7,21; N 3,71. M 754,97.

8,16-Бис[4-изопропилокси-3-этоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 28. Выход 50 %, т.пл. 298-300 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3330, 3245, 3120, 3095, 3055, 3030, 2980, 2979, 2953, 2929, 2890, 2867, 1593, 1519, 1493, 1423, 1395, 1381, 1336, 1259, 1216, 1156, 1125, 1101, 1073, 1045, 1028, 930, 890, 855, 805, 755. Найдено, %: C 77,04; H 7,52; N 3,21. [M]⁺ 782. C₅₀H₅₈N₂O₆. Вычислено, %: C 76,70; H 7,47; N 3,58. M 783,02.

8,16-Бис[4-бутокси-3-этоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 29. Выход 50 %, т.пл. 277-279 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3383, 3340, 3100, 3020, 2956, 2932, 2871, 1632, 1604, 1517, 1479, 1419, 1380, 1333, 1255, 1168, 1148, 1135, 1121, 1044, 1025, 978, 890, 880, 865, 840, 805, 773. Найдено, %: C 77,32; H 7,78; N 3,06. [M]⁺ 810. C₅₂H₆₂N₂O₆. Вычислено, %: C 77,01; H 7,71; N 3,45. M 811,08.

8,16-Бис[4-гексилокси-3-этоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 30. Выход 51 %, т.пл. 219-221 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3347, 3112, 3090, 3020, 2960, 2928, 2866, 1606, 1520, 1490, 1478, 1422, 1381, 1334, 1255, 1129, 1044, 1026, 9634, 889, 862, 794, 771. Найдено, %: C 77,85; H 8,32; N 3,00. [M]⁺ 866. C₅₆H₇₀N₂O₆. Вычислено, %: C 77,56; H 8,14; N 3,23. M 867,18.

8,16-Бис[4-пентадецилокси-3-этоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 31. Выход 49 %, т.пл. 160-162 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3300, 3245, 3115, 3095, 3055, 3030, 2995, 2923, 2852, 1592, 1523, 1492, 1463, 1418, 1390, 1381, 1335, 1258, 1225, 1169, 1152, 1138, 1124, 1035, 1027, 976, 890, 880, 860, 810, 755, 746. Найдено, %: C 79,80; H 9,66; N 2,24. [M]⁺ 1118. C₇₄H₁₀₆N₂O₆. Вычислено, %: C 79,38; H 9,54; N 2,50. M 1119,67.

8,16-Бис[4-бензилокси-3-этокси-фенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 32. Выход 50 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3240, 3115, 3085, 3060, 3026, 2958, 2927, 2868, 1600, 1518, 1488, 1454, 1419, 1411, 1382, 1334, 1257, 1218, 1170, 1149, 1121, 1037, 1026, 979, 888, 860, 742. Найдено, %: С 79,63; Н 6,79; N 2,87. $[M]^+$ 878. $\text{C}_{58}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 7,24; Н 6,65; N 3,19. M 879,11.

3,3,11,11-Тетраметил-8,16-бис(5-фенилизоксазол-3-ил)-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 33. Выход 54 %, т.пл. 250-252 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3297, 3245, 3145, 3125, 3090, 3060, 3043, 3015, 3000, 2956, 2927, 2860, 1611, 1592, 1572, 1519, 1493, 1451, 1394, 1384, 1256, 1168, 1151, 1020, 947, 812, 783, 763, 690. Найдено, %: С 77,69; Н 5,73; N 7,44. $[M]^+$ 712. $\text{C}_{49}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 77,51; Н 5,66; N 7,86. M 712,85.

3,3,11,11-Тетраметил-8,16-бис[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 34. Выход 55 %, т.пл. 285-287 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310, 3230, 3124, 3060, 3045, 3020, 2960, 2932, 2867, 1615, 1595, 1567, 1520, 1511, 1488, 1451, 1417, 1380, 1334, 1253, 1206, 1183, 1147, 1121, 1043, 1028, 1016, 947, 939, 815, 781, 776. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,07 с + 1,09 с (12H, 4Me), 2,10–2,15 м (2H, CH_2), 2,25–2,31 м (2H, CH_2), 2,30 с (6H, $2\text{MeC}_6\text{H}_4$), 2,61–2,75 м (4H, $2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5,44 с (2H, 2CH), 6,65 с (2H, $2\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7,24 д (4H_{аром.}, J 8,1 Гц), 7,49 д (2H_{аром.}, J 8,3 Гц), 7,59 д (4H_{аром.}, J 8,1 Гц), 8,10 д (2H_{аром.}, J 8,3 Гц), 9,30 с (2H, 2NH). Найдено, %: С 78,06; Н 6,12; N 7,31. $[M]^+$ 740. $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 77,81; Н 5,99; N 7,56. M 740,90.

8,16-Бис[4-метокси-3-(5-фенилизоксазол-3-ил)метоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 35. Выход 48 %, т.пл. 191-192 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3120, 3060, 3020, 3000, 2954, 2928, 2867, 2830, 1610, 1593, 1519, 1489, 1451, 1418, 1381, 1334, 1256, 1222, 1155, 1133, 1050, 1027, 945, 890, 799, 763, 745, 688. Найдено, %: С 75,87; Н 5,83; N 5,28. $[M]^+$ 984. $\text{C}_{62}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 75,59; Н 5,73; N 5,69. M 985,15.

8,16-Бис{4-метокси-3-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метоксифенил}-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 36. Выход 52 %, т.пл. 258-260 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3305, 3130, 3090, 3055, 3020, 2953, 2926, 2867, 2830, 1615, 1593, 1519, 1505, 1489, 1470, 1418, 1381, 1334, 1270, 1256, 1222, 1180, 1149, 1132, 1117, 1045, 1035, 1015, 945, 890, 820, 794, 760, 745. Найдено, %: С 75,98; Н 6,00; N 5,20. $[M]^+$ 1012. $\text{C}_{64}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 75,87; Н 5,97; N 5,53. M 1012,20.

8,16-Бис[3-метокси-4-(5-фенилизоксазол-3-ил)метоксифенил]-3,3,11,11-тетраметил-2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9-дион 37. Выход 50 %, т.пл. 287-289 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3288, 3270, 3243, 3110, 3101, 3080, 3055, 3020, 3003, 2995, 2953, 2930, 2867, 1592, 1523, 1504, 1492, 1464, 1452, 1418, 1391, 1382, 1334, 1272, 1258, 1222, 1170, 1152, 1136, 124, 1046, 1028, 1005, 945, 890, 810, 766, 755, 690. Найдено, %: С 75,95; Н 5,80; N 5,36. $[M]^+$ 984. $\text{C}_{62}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 75,59; Н 5,73; N 5,69. M 985,15.

Синтезированные соединения **1–37** подготовлены для биотестирования на фунгицидную и антимикробную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан одностадийный метод синтеза дизамещенных тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионов путем каскадной трехкомпонентной циклизации 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда и димедоном. Синтезированные соединения содержат сложноэфирные, аминные и другие фармакофорные группы и гетероциклические изоксазольные фрагменты. Квантово-химическим моделированием подтверждена высокая термодинамическая устойчивость синтезированных соединений и их симметричное строение. Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

Синтезированные соединения являются перспективными субстанциями для создания на их основе новых лекарственных средств с потенциальной антибактериальной, противовирусной и фунгицидной активностью.

SUMMARY

E. A. Dikumar, S. K. Petkevich,
S. G. Stepin, V. I. Potkin
8,16-DISUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-DECAHYDRO-
3,3,11,11-TETRAMETHYLACRIDINO-
[4,3-c]ACRIDINE-1,9-DION. MESSAGE 1

The problem of the exhaustion of the effective antimicrobial drugs resource is one of the most acute in modern medicine. Among the substituted benzoacridine derivatives substances with analgesic, antiallergic, antienzymatic and antimicrobial effects were found. Therefore, the development of simple and universal methods of the complex molecules synthesis of benzoacridine chain is an important objective for modern synthetic organic chemistry.

This article presents the research results on the development of the method for the one-stage synthesis of 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethyl acridino[4, 3-c]acridine-1,9-dion obtained by the cascade three-component cyclization of 1,5-diaminonaphthalene, substituted vanillin chain benzaldehydes and dimedone. The cyclization was carried out for 3-5 hours by boiling the initial components in butanol taken in stoichiometric ratios 1: 2: 2. The yield of the target compounds was 45-55%. The configurations of the synthesized compounds were confirmed by quantum chemical calculations using the density functional theory method. It is established that they are thermodynamically stable compounds of symmetric structure. Synthesized compounds are prepared for biotesting for fungicidal and antimicrobial activity.

Keywords: 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dion, benzaldehydes, dimedone, ethers, drugs, fungicidal activity, quantum chemical calculations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова, Ж. В. Грибковые заболевания. Диагностика и лечение / Ж. В. Степанова. – М.: «Миклош», 2005. – 124 с.
2. Стручкова, В. Н. Грибковые заболевания. Современный взгляд на лечение и профилактику / В. Н. Стручкова. – СПб.: «Весь», 2014. – 137 с.
3. Родионов, А. Н. Грибковые забо-

левания кожи. Руководство для врачей / А. Н. Родионов. – СПб., М., Харьков, Минск: «Питер», 2000. – 288 с.

4. Гуляй, П. Д. Кожные и венерические болезни. Учебное пособие / П. Д. Гуляй. – Гродно: ГГМУ, 2003. – 182 с.

5. Сергеев, А. Ю. Грибковые заболевания ногтей / А. Ю. Сергеев. – М.: «Медицина для всех – Национальная академия микологии», 2001. – 160 с.

6. Кауфман, К. К. Атлас грибковых заболеваний / К. К. Кауфман, Д. Л. Манделла. – Киев: Libra, 2010. – 240 с.

7. Diagnosis and Treatment of Fungal Infections / Ed. D. R. Hospenhal, M. G. Rinaldi. – Springer, 2015. – 300 p.

8. Новые дигидрофуоро[3,4-*b*]хинолин-1-оны, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции: пат. 003996 Евразийская патентная организация (ЕАПО), C07D 491/056, 491/048, 491/153, 495/14; A61K 31/4741, 31/4743; A61P 35/00 / А.-Ф. Юссон, С. Жиожи-Рено, К. Тратра, Г. Атасси, А. Пьер, П. Ренар, Б. Пфейффер; заявитель Ле Лаборатуар Сервье. – № 200001101; заявл. 23.11.00; опубл. 25.12.03 // Официальный бюл. / <http://www.eapatis.com/ruSearch/ms.exeData/EAPO/eapo2003/PDF/003996.pdf> – Дата доступа: 10.09.2013.

9. Машковский, М. Д. Лекарственные средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы / М. Д. Машковский // Лекарственные средства / Харьков: Торсинг, 1998. – Т.1. Гл. 2. – С. 121–165.

10. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ. Учебное пособие / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендерик. – М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2014. – 191 с.

11. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – N 7. – P. 1347–1363.

12. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 264 p.

13. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая активность / Е. А. Дикусар [и др.] – Минск: Право и экономика, 2011. – 446 с.

14. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных,

применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.

15. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 582 с.

16. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состо-

яние вопроса и перспективы / А. Г. Иво-нин [и др.] // Изв. Коми научного центра УрО РАН. – 2012. – Вып. 1 (9). – С. 46–55.

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова 13,

Институт физико-органической химии

Национальной академии

наук Беларуси,

тел. раб.: +375-17-2841600,

моб.: +375-29-6228644,

e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 21.02.2019 г.

А. А. Езерская, М. Л. Пивовар

**КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ,
ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Статья посвящена развитию капиллярного электрофореза как инструментального метода анализа. Рассмотрен основной принцип данного метода, приведены классификации капиллярного электрофореза по механизму и принципу разделения, видам используемых капилляров и способам детектирования. Описаны варианты применения метода капиллярного электрофореза в фармацевтическом анализе. Приведены ссылки на работы, в которых описан фармацевтический анализ лекарственных средств, в том числе определение примесей в готовых лекарственных средствах и фармацевтических субстанциях. Ввиду частоты использования стереоселективных разделений отдельно приведен ряд работ по разделению смеси энантиомеров, а также рассмотрены различные хиральные селекторы, применяемые в стереоселективном анализе лекарственных средств и фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: капиллярный электрофорез, фармацевтический анализ, лекарственное средство.

ВВЕДЕНИЕ

Явление электрофореза открыто в XIX веке профессором Ф. Ф. Ройсом [1]. В 1807 году он провел эксперимент, в результате которого открыл электроосмотический поток [2]. В начале XX века усовершенствованием теории электрофореза активно занимался М. Ф. Смолуховский [1, 3]. Развитие капиллярного электрофореза началось в 30-х годах XX столетия, когда А. Тисели-

ус разделял белки сыворотки крови: альбумин, α -, β - и γ -глобулин, используя электрофорез с подвижной границей. Это первый случай использования электрофореза для разделения биологически активных соединений [4, 5]. В 1948 году А. Тиселиус стал Нобелевским лауреатом по химии [6]. Однако из-за низкой эффективности разделения электрофорез применялся достаточно редко. Главной причиной являлись тепловые эффекты и конвекция жидкости.